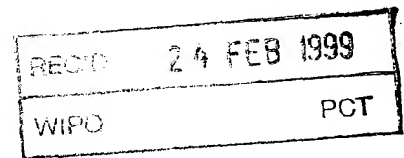


**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung

Herr Professor Dr. med. Wolf-Georg F o r s s m a n n in Hannover/Deutschland
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Serin-Proteinase-Inhibitoren"

3

ETU

am 23. Dezember 1997 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 K, A 61 K und C 07 H der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Januar 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zeichen: 197 57 572.2

Faust

971954de Me/Sch-gn

23. Dezember 1997

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinase. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzym in die aktive Form wie bei der Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinase werden diese in die Klassen der Serin-Proteinase (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinase (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinase (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinase (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinasen Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinasen verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht darin, weitere Inhibitoren von Serin-Proteinasen zur Verfügung zu stellen. Des weiteren sollten die für die erfindungsgemäßen Inhibitoren kodierenden Gene bzw. cDNA zur Verfügung gestellt werden.

Spezifisches Merkmal der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren ist, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren

befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Bevorzugterweise befindet sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren und/oder zwischen einem zweiten und einem dritten Cystei eine Sequenz von 18 Aminosäuren und/oder zwischen einem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren.

Es wird insbesondere bevorzugt, daß die Sequenz zwischen einem ersten und zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGLF,	SEYRKSRLNGRLF,
DDFKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGLI

und/oder die Sequenz zwischen einem zweiten und dritten Cystein ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGK,	TREHNPVRGPDGKMHGK,
TRESDPVRGPDGRMHGK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGK,	TRENDPVRGPDGKTHGK,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
	TRESDPVRGPDGKTHGK

und/oder die Sequenz zwischen einem dritten und vierten Cystein ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

Besonders bevorzugt wird, daß der erfindungsgemäße Serin-Proteinase-Inhibitor einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist, entspricht.

Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Serin-Proteinase ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren sind die Verbindungen VAKTI-I, VAKTI-II, HF 6479 und HF 7665. Die Aminosäuresequenzen der Proteinase-Inhibitoren sind wiedergegeben in den Aminosäuresequenzen der beigefügten Figuren 1 bis 3.

Aus den Figuren 1 bis 3 lassen sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

11 04.02.99

- 5 -

Die erfindungsgemäße Verbindung VAKTI-I weist eine Masse von 6.479 Dalton auf, diejenige von VAKTI-II beträgt 7.665 Dalton.

Erfindungsgemäß beansprucht wird auch eine cDNA, kodierend für die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere eine cDNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Figuren 1 bis 3.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite

auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide, insbesondere VAKTI-I und VAKTI-II, können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Trionin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Theonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Peptide wird durch das folgende Beispiel erläutert.

Beispiel

Messung der Proteinase Inhibition durch HF 7665

Meßansatz:

- 84 μ l Meßpuffer (0,1 M HEPES, pH 7.5; 0,5 M NaCl_2)
- 1 μ l Trypsin (1 mg/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl_2)
- 5 μ l L-BABNA (6 mg/ml N α -Benzoyl-L-Arginine-p-Nitroanilide Hydrochloride)
- 10 μ l Proteaseinhibitor (10 μ M bzw. 75 μ g/ml HF 7665 in H_2O).

Die Reaktion wurde durch Zugabe des chromogenen Substrates gestartet und der Substratumsatz mittels Photometer bei $\lambda = 405$ nm verfolgt. Nach ca. fünf Minuten wurden 10 μ l Proteaseinhibitor bzw. entsprechende Kontrollen dazugegeben und der weitere Extinktionsverlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, daß HF 7665 in einer Endkonzentration von ca. 1 μ M bzw. 7,5 μ g/ml einen inhibitorischen Effekt auf Trypsin besitzt. Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen an BSA (7,5 μ g/ml) und Acetonitril/TFA (0,8% ACN/0,001% TFA) zeigten keine Trypsininhibierung. Weiterhin konnte kein inhibitorischer Effekt von HF 7665 auf Chymotrypsin bei einem ähnlichen Test beobachtet werden.

Figur 4 zeigt, daß sich nach Zugabe von HF 7665 der Substratumsatz durch Trypsininhibierung um ca. 30% vermindert.

Patentansprüche

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen einem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet.
3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet.
4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF, SEYRKS RKNGR LF,
DDFKKGERDGDFI, SEFRDQVRNGTLI,

SAFRPFVRNGRLG, SEYRHYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF, DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF, AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA, DEFERSQMKNGLI.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK, TRENDPIQGPDPGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK, TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK, TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL, TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDPGKVHGNT, TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPDGKTHGNK.

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, mit einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEA VCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDPGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKS RKNGLF-C-TRENDPIQGPDPGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2

13. Verwendung der für die Verbindungen nach mi der Ansprüche 1 bis 9 kodierenden Nucleinsä nucleotids zur Herstellung eines Arzneimitt in der Gentherapie zur Heilung und Prophyla kungen gemäß Anspruch 12.
14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente geg Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 b
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereiche entsprechender RNA unter stringenten Bedin sieren und gegebenenfalls die Expressi Bereiche der für die Verbindungen nach A codierenden Gene verhindern (Antisense Ve
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine d gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine de chen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruc zur Herstellung eines Arzneimittels zur Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expres dungen gemäß mindestens einem der Ansprü zu hohen Aktivität der für die Verbindung chen 1 bis 9 codierenden Bereichen verbu
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 Verbindungen und/oder RNA, die in der Tr Translation der in den Ansprüchen 1 bis bindungen beteiligt ist.

Figur 1

VAKTI-2 cDNA und Translation

Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	ATG	AA
	10				19			28			37			46	
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT
		64			73			82			91			100	

Repeat 1

E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTT
		124			133			142			151			160			169

T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	K	R	A	R	H
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CA
		244			253			262			271			280			289

Typische Kazal-Domäne

R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	CTG	GAT	GAT	TTT	AAA	AA
		304			313			322			331			340			349

V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AG
		484			493			502			511			520			529

R	P	F	V	R	N	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	AAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GT
		544			553			562			571			580			589

P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TT
		604			613			622			631			640			649

A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAC
		664			673			682			691			700			709

Repeat 3

C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAC
		724			733			742			751			760			769

P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GC
		784			793			802			811			820			829

F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AA
		844			853			862			871			880			889

Repeat 4

E	K	T	K	V	K	R	E	I	V	K	L	C	S	Q	Y	Q	N
GAA	AAA	ACT	AAA	GTT	AAA	AGA	GAA	ATT	GTG	AAA	CTC	TGC	AGT	CAA	TAT	CAA	AA
		904			913			922			931			940			949

K	N	G	I	L	F	C	T	R	E	N	D	P	I	R	G	P	D
AAG	AAT	GGA	ATA	CTT	TTC	TGT	ACC	AGA	GAA	AAT	GAC	CCT	ATT	CGT	GGT	CCA	GA
		964			973			982			991			1000			1009

M	H	G	N	L	C	S	M	C	Q	V	Y	F	Q	A	E	N	E
ATG	CAT	GGC	AAC	TTG	TGT	TCC	ATG	TGT	CAA	GTC	TAC	TTC	CAA	GCA	GAA	AAT	GA
		1024			1033			1042			1051			1060			1069

M 04.00

Repeat 10

D	E	C	A	E	Y	R	E	Q	M	K	N	G	R	L	S	C	T	R	E
GAC	GAA	TGT	GCT	GAG	TAT	CGG	GAA	CAA	ATG	AAA	AAT	GGA	AGA	CTC	AGC	TGT	ACT	CGG	G
	2164				2173			2182			2191			2200				2209	

S	D	P	V	R	D	A	D	G	K	S	Y	N	N	Q	C	T	M	C	K
AGT	GAT	CCT	GTA	CGT	GAT	GCT	GAT	GGC	AAA	TCG	TAC	AAC	AAT	CAG	TGT	ACC	ATG	TGT	A
	2224				2233			2242			2251			2260				2269	

A	K	L	E	R	E	A	E	R	K	N	E	Y	S	R	S	R	S	N	G
GCA	AAA	TTG	GAA	AGA	GAA	GCA	GAG	AGA	AAA	AAT	GAG	TAT	TCT	CGC	TCC	AGA	TCA	AAT	G
	2284				2293			2302			2311			2320				2329	

Repeat 11

T	G	S	E	S	G	K	D	T	C	D	E	F	R	S	Q	M	K	N	G
ACT	GGA	TCA	GAA	TCA	GGG	AAG	GAT	ACA	TGT	GAT	GAG	TTT	AGA	AGC	CAA	ATG	AAA	AAT	G
	2344				2353			2362			2371			2380				2389	

K	L	I	C	T	R	E	S	D	P	V	R	G	P	D	G	K	T	H	G
AAA	CTT	ATC	TGC	ACT	CGA	GAA	AGT	GAC	CCT	GTC	CGG	GGT	CCA	GAT	GGC	AAG	ACA	CAT	G
	2404				2413			2422			2431			2440				2449	

N	K	C	T	M	C	K	E	K	L	E	R	E	A	A	E	K	K	R	K
AAT	AAG	TGT	ACT	ATG	TGT	AAG	GAA	AAA	CTG	GAA	AGG	GAA	GCA	GCT	GAA	AAA	AAA	AGA	A
	2464				2473			2482			2491			2500				2509	

R	M	K	T	G	A	I	Q	E	K	G	A	I	Q	E	K	G	A	M	T
AGG	ATG	AAG	ACA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATG	A
	2524				2533			2542			2551			2560				2569	

K	R	I	C	V	V	N	F	E	A	C	R	E	M	E	S	L	S	A	P
AAG	AGG	ATC	TGT	GTC	GTG	AAT	TTC	GAA	GCA	TGC	AGA	GAA	ATG	GAA	AGC	TTA	TCT	GCA	C
	2584				2593			2602			2611			2620				2629	

E	K	I	T	L	F	E	A	H	M	A	R	C	T	S	I	N	V	L	C
GAG	AAA	ATA	ACC	CTG	TTC	GAG	GCC	CAT	ATG	GCA	AGA	TGC	ACA	TCA	ATA	AAT	GTG	CTA	T
	2644				2653			2662			2671			2680				2689	

V	R	A	S	L	I	E	K	L	M	K	E	K	R	K	M	K	R	N	Q
GTC	AGA	GCA	TCT	TTG	ATC	GAG	AAG	CTA	ATG	AAA	GAA	AAA	AGA	AAG	ATG	AAG	AGA	AAT	C
	2704				2713			2722			2731			2740				2749	

V	A	S	P	Q	I	M	Q	R	M	S	A	V	N	F	E	T	I	STOP	
GTA	GCA	AGC	CCT	CAA	ATA	ATG	CAA	AGG	ATG	AGT	GCA	GTG	AAT	TTC	GAA	ACT	ATA	TAA	G
	2764				2773			2782			2791			2800				2809	

ACA	ATG	AAC	TCA	TCT	GCC	CTA	GAG	AGA	ATG	ACC	CAG	TGC	ACG	GTG	CTG	ATG	GAA	AGT	T
	2824				2833			2842			2851			2860				2869	

ATA	CAA	ACA	AGT	GCT	ACA	TGT	GCA	GAG	CTG	TCT	TTC	TAA	CAG	AAG	CTT	TGG	AAA	GGG	C
	2884				2893			2902			2911			2920				2929	

AGC	TTC	AAG	AAA	AAC	CAT	CCC	ATG	TTA	GAG	CTT	CTC	AAG	AGG	AAG	ACA	GCC	CAG	ACT	C
	2944				2953			2962			2971			2980				2989	

TCA	GTT	CTC	TGG	ATT	CTG	AGA	TGT	GCA	AAG	ACT	ACC	GAG	TAT	TGC	CCA	GGA	TAG	GCT	A
	3004				3013			3022			3031			3040				3049	

TTT	GTC	CAA	AGG	ATT	TAA	AGC	CTG	TCT	GTG	GTG	ACG	ATG	GCC	AAA	CCT	ACA	ACA	ATC	C
	3064				3073			3082			3091			3100				3109	

GCA	TGC	TCT	GTC	ATG	AAA	ACC	TGA	TAC	GCC	AAA	CAA	ATA	CAC	ACA	TCC	GCA	GTA	CAG	G
	3124				3133			3142			3151			3160				3169	

AGT	GTG	AGG	AGA	GCA	GCA	CCC	CAG	GAA	CCA	CCG	CAG	CCA	GCA	TGC	CCC	CGT	TTG	ACG	A
	3184				3193			3202			3211			3220				3229	

Figur 2

Vollständige VAKTI-2 cDNA-Sequenz

TATGCATGGA GTGGACCTGT AGGCGACTTG CATCGTCTTC AACATGAAGA TAGCCACAGT 61
GTCAGTGCTT CTGCCCTTGG CTCTTTGCCT CATAACAAGAT GCTGCCAGTA AGAATGAAGA 12
TCAGGAAATG TGCCATGAAT TTCAGGCATT TATGAAAAAT GGAAAACTGT TCTGTCCCCA 18
GGATAAGAAA TTTTTCATA GTCTTGATGG AATAATGTTC ATCAATAAAT GTGCCACGTG 24
CAAAATGATA CTGGAAAAAG AAGCAAAATC ACAGAAGAGG GCCAGGCATT TAGCAAGAGC 30
TCCCAAGGCT ACTGCCCCAA CAGAGCTGAA TTGTGATGAT TTTAAAAAAG GAGAAAGAGA 3
TGGGGATTTC ATCTGTCTTG ATTATTATGA AGCTGTTTGT GGCACAGATG GGAAAAACATA 4
TGACAACAGA TGTGCACGTG GTGCTGAGAA TGCGAAAACC GGTCCCAAA TTGGTGTAAG 4
AAGTGAAGGG GAATGTAAGA GCAGTAATCC AGAGCAGGAT GTATGCAGTG CTTTTCGGCC
CTTTGTTAGA AATGGAAGAC TTGGATGCAC AAGGGAAAAT GATCCTGTTC TTGGTCTCTGA
TGGAAGACG CATGGCAATA AGTGTGCAAT GTGTGCTGAG CTGTTTTTAA AAGAAGCTGA
AAATGCCAAG CGAGAGGGTG AAAGTAGAAT TCGACGAAAT GCTGAAAAGG ATTTTTCGAA
GGAATATGAA AAACAAGTGA GAAATGGAAG GCTTTTTTGT ACACGGGAGA GTGATCCAGT
CCGTGGCCCT GACGGCAGGA TGCATGGCAA CAAATGTGCC CTGTGTGCTG AAATTTTCAA
GCGGCGTTT TCAGAGGAAA ACAGTAAAC AGATCAAAAT TTGGGAAAAG CTGAAGAAAA
AACTAAAGTT AAAAGAGAAA TTGTGAAACT CTGCAGTCAA TATCAAAATC AGGCAAAGAA
TGGAATACTT TTCTGTACCA GAGAAAATGA CCTATTTCGT GGTCCAGATG GGAAAATGCA
TGGCAACTTG TGTTCCATGT GTCAAGTCTA CTTCCAAGCA GAAAATGAAG AAAAGAAAAA
GGCTGAAGCA CGAGCTAGAA ACAAAGAGA ATCTGGAAAA GCAACCTCAT ATGCAGAGCT
TTGCAATGAA TATCGAAAGC TTGTGAGGAA CGGAAAACCT GCTTGCACCA GAGAGAACGA
TCCTATTCAG GGCCCAGATG GGAAAGTGCA CGGCAACACC TGCTCCATGT GTGAGGTTTT
TTTCCAAGCA GAAGAAGAAG AAAAGAAAAA GAAGGAAGGC GAATCAAGAA ACAAAGACA
ATCTAAGAGT ACAGCTTCCT TTGAGGAGTT GTGTAGTGAA TACCGCAAAT CCAGGAAAAA
CGGACGGCTT TTTTGCACCA GAGAGAATGA CCCCATCCAG GGCCCAGATG GGAAAATGCA
TGGCAACACC TGCTCCATGT GTGAGGCCTT CTTTCAACAA GAAGAAAGAG CAAGAGCAAA
GGCTAAAAGA GAAGCTGCAA AGGAAATCTG CAGTGAATTT CGGGACCAAG TGAGGAATGG
AACACTTATA TGCAACAGG AGCATAATCC TGTCCGTGGA CCAGATGGCA AAATGCATGG
AAACAAGTGT GCCATGTGTG CCAGTGTGTT CAAACTTGAA GAAGAAGAGA AGAAAAATG
TAAAGAAGAA AAAGGGAAG TTGAGGCTGA AAAAGTTAAG AGAGAAGCAG TTCAGGAGC

Figur 3

Vollständige VAKTI-2 Aminosäuresequenz

MKIATVSVLL PLALCLIQDA ASKNEDQEMC HEFQAFMKNG KLFQPDQKKF FQSLDGI
NKCATCHMIL EKEAKSQKRA RHLARAPKAT APTELNCDDF KKGERDGDFFI CPDYIEA
TDGKTYDNRC ALCAENAKTG SQIGVKSEGE CKSSNPEQDV CSAFRPFVRN GRLGCTF
PVLGPDGKTH GNKCAMCAEL FLKEAENAKR EGETRIRRNA EKDFCKEYEK QVRNGRI
RESDPVRGPD GRMHGNKCAL CAEIFKRRFS EENSKTDQNL GKAEKTKVK REIVKL
QNQAKNGILF CTRENDPIRG PDGKMHGNLC SMCQVYFQAE NEEKKKAEAR ARNKRE
TSYAELCNEY RKLVRNGKLA CTRENDPIQG PDGKVHGNTC SMCEVFFQAE EEEKKK
SRNKRQSKST ASFEELCSEY RKS RKNRGLF CTRENDPIQG PDGKMHGNTC SMCEAF
ERARAKAKRE AAKEICSEFR DQVRNGTLIC TREHNPVRGP DGKMHGNKCA MCASVF
EEKNDKEEK GKVEAEKVKR EAVQELCSEY RHYVRNGRLP CTRENDPIEG LDGKII
SMCEAFFQQE AKEKERAEPK AKVKREAEKE TCDEFRRLLQ NGKLFCTREN DPVRG
HGNKCAMCKA VFQKENEERK RKEEEDQRNA AGHGSSGGGG GNTQDECAEY REQMK
CTRESDPVRD ADGKSYNNQC TMCKAKLRE AERKNEYSRS RSNGTGSESG KDTCD
MKNGKLICTR ESDPVRGPDG KTHGNKCTMC KEKLEREAAE KKRKRMKTGA IQEKG
GAMTKRICVV NFEACREMES LSAPEKITLF EAHMARCTSI NVLCVRASLI EKLMF
KRNVAS PQI MQRMSAVNFE TI



11 04 02 99

GAC AGG AAG ATT GTT GAA AGC CAT GAG GGA AAA AAT AAA CCC CAG TTT TGA ATC ACC TAC
3244 3253 3262 3271 3280 3289

CTT CAC CAT CTG TAT ATA CAA AGA ATT TTT CGG AGC TTG TTT TAT TTG CTA TAG AAA ACA
3304 3313 3322 3331 3340 3349

ATA CAG AGC TTT TGG GAA TGG AAT CAC TGA TTT TCA GTC TTT TCC ATT TCT TTC CTC CTA
3364 3373 3382 3391 3400 3409

GAA TCT GTG ATC TGA GGG TAT AAA GAC ATT TCC ACC AAG TTT GAG CCC TCA AAA TGT CCT
3424 3433 3442 3451 3460 3469

Polyadenylierungssignal

GAT TAC AAT GCT GTC TGT CCA ACT GCC TGT TCA ATA AAA GTA AAC TCA GCA GAA AAA....
3484 3493 3502 3511 3520 3529

.....Poly(A)-Tail

Die Positionen der Hämofiltrat-Peptide HF 6479 und HF 7665 sind markiert. Die Repeats und die typische Kazal-Domäne sind überstrichen. Die erwarteten (und für HF 7665 gezeigte) Cystein-Verbrückungen sind durch Markierung mit jeweils gleichen Zeichen gezeigt. Das konservierte Tyrosin (Y) innerhalb der Kazal-Domäne ist durch ein Ausrufungszeichen markiert. Die Größe der gesamten cDNA ohne Poly(A)-Tail beträgt 3527 bp.

Figur 2

Vollständige VAKTI-2 cDNA-Sequenz

TATGCATGGA GTGGACCTGT AGGCGACTTG CATCGTCTTC AACATGAAGA TAGCCACAGT	60
GTCAGTGCTT CTGCCCTTGG CTCTTTGCCT CATAACAAGAT GCTGCCAGTA AGAATGAAGA	120
TCAGGAAATG TGCCATGAAT TTCAGGCATT TATGAAAAAT GGAAACTGT TCTGTCCCCA	180
GGATAAGAAA TTTTTCAAA GTCTTGATGG AATAATGTTT ATCAATAAAT GTGCCACGTG	240
CAAAATGATA CTGGAAAAAG AAGCAAAATC ACAGAAGAGG GCCAGGCATT TAGCAAGAGC	300
TCCCAAGGCT ACTGCCCCAA CAGAGCTGAA TTGTGATGAT TTAAAAAAG GAGAAAGAGA	360
TGGGGATTTT ATCTGTCTCTG ATTATTATGA AGCTGTTTGT GGCACAGATG GGAAACATA	420
TGACAACAGA TGTGCACTGT GTGCTGAGAA TGCGAAAACC GGTCCCAA TTGGTGTAAA	480
AAGTGAAGGG GAATGTAAGA GCAGTAATCC AGAGCAGGAT GTATGCAGTG CTTTTCGGCC	540
CTTTGTTAGA AATGGAAGAC TTGGATGCAC AAGGGAAAAT GATCCTGTTC TTGGTCTCTGA	600
TGGGAAGACG CATGGCAATA AGTGTGCAAT GTGTGCTGAG CTGTTTTTAA AAGAAGCTGA	660
AAATGCCAAG CGAGAGGGTG AAAGTAGAAT TCGACGAAAT GCTGAAAAGG ATTTTTCGAA	720
GGAATATGAA AAACAAGTGA GAAATGGAAG GCTTTTTTGT ACACGGGAGA GTGATCCAGT	780
CCGTGGCCCT GACGGCAGGA TGCATGGCAA CAAATGTGCC CTGTGTGCTG AAATTTTCAA	840
GCGGCGTTTT TCAGAGGAAA ACAGTAAAAC AGATCAAAAT TTGGGAAAAG CTGAAGAAAA	900
AACTAAAGTT AAAAGAGAAA TTGTGAAACT CTGCAGTCAA TATCAAAATC AGGCAAAGAA	960
TGGAATACTT TTCTGTACCA GAGAAAATGA CCCTATTCGT GGTCCAGATG GGAAAATGCA	1020
TGGCAACTTG TGTTCATGT GTCAAGTCTA CTTCCAAGCA GAAAATGAAG AAAAGAAAAA	1080
GGCTGAAGCA CGAGCTAGAA ACAAAGAGA ATCTGGAAAA GCAACCTCAT ATGCAGAGCT	1140
TTGCAATGAA TATCGAAAGC TTGTGAGGAA CGGAAAACCT GCTTGCACCA GAGAGAACGA	1200
TCCTATTCAG GGCCAGATG GGAAAGTGCA CGGCAACACC TGCTCCATGT GTGAGGTTTT	1260
TTTCCAAGCA GAAGAAGAAG AAAAGAAAAA GAAGGAAGGC GAATCAAGAA ACAAAGACA	1320
ATCTAAGAGT ACAGCTTCCT TTGAGGAGTT GTGTAGTGAA TACCGCAAAT CCAGGAAAAA	1380
CGGACGGCTT TTTTGCACCA GAGAGAATGA CCCCATCCAG GGCCAGATG GGAAAATGCA	1440
TGGCAACACC TGCTCCATGT GTGAGGCCTT CTTTCAACAA GAAGAAAGAG CAAGAGCAAA	1500
GGCTAAAAGA GAAGCTGCAA AGGAAATCTG CAGTGAATTT CGGGACCAAG TGAGGAATGG	1560
AACACTTATA TGCACCAGG AGCATAATCC TGTCCGTGGA CCAGATGGCA AAATGCATGG	1620
AAACAAGTGT GCCATGTGTG CCAGTGTGTT CAAACTTGAA GAAGAAGAGA AGAAAAATGA	1680
TAAAGAAGAA AAAGGGAAAG TTGAGGCTGA AAAAGTTAAG AGAGAAGCAG TTCAGGAGCT	1740

GTGCAGTGAA	TATCGTCATT	ATGTGAGGAA	TGGACGACTC	CCCTGTACCA	GAGAGAATGA	1800
TCCTATTGAG	GGTCTAGATG	GGAAAATCCA	CGGCAACACC	TGCTCCATGT	GTGAAGCCTT	1860
CTTCCAGCAA	GAAGCAAAAG	AAAAAGAAAG	AGCTGAACCC	AGAGCAAAAG	TCAAAAGAGA	1920
AGCTGAAAAG	GAGACATGCG	ATGAATTTTCG	GAGACTTTTG	CAAAATGGAA	AACTTTTCTG	1980
CACAAGAGAA	AATGATCCTG	TGCGTGGCCC	AGATGGCAAG	ACCCATGGCA	ACAAGTGTGC	2040
CATGTGTAAG	GCAGTCTTCC	AGAAAGAAAA	TGAGGAAAGA	AAGAGGAAAG	AAGAGGAAGA	2100
TCAGAGAAAT	GCTGCAGGAC	ATGGTTCCAG	TGGTGGTGGA	GGAGGAAACA	CTCAGGACGA	2160
ATGTGCTGAG	TATCGGGAAC	AAATGAAAAA	TGGAAGACTC	AGCTGTACTC	GGGAGAGTGA	2220
TCCTGTACGT	GATGCTGATG	GCAAATCGTA	CAACAATCAG	TGTACCATGT	GTAAAGCAAA	2280
ATTGGAAAGA	GAAGCAGAGA	GAAAAAATGA	GTATTCTCGC	TCCAGATCAA	ATGGGACTGG	2340
ATCAGAATCA	GGGAAGGATA	CATGTGATGA	GTTTAGAAGC	CAAATGAAAA	ATGGAAAAC	2400
TATCTGCACT	CGAGAAAGTG	ACCCGTGTCCG	GGGTCCAGAT	GGCAAGACAC	ATGGTAATAA	2460
GTGTACTATG	TGTAAGGAAA	AACTGGAAAG	GGAAGCAGCT	GAAAAAAAAA	GAAAGAGGAT	2520
GAAGACAGGA	GCAATACAGG	AGAAAGGAGC	AATACAGGAG	AAAGGAGCAA	TGACAAAGAG	2580
GATCTGTGTC	GTGAATTTTCG	AAGCATGCAG	AGAAATGGAA	AGCTTATCTG	CACCAGAGAA	2640
AATAACCCTG	TTGAGAGCCC	ATATGGCAAG	ATGCACATCA	ATAAATGTGC	TATGTGTCAG	2700
AGCATCTTTG	ATCGAGAAGC	TAATGAAAGA	AAAAAGAAAG	ATGAAGAGAA	ATCAAGTAGC	2760
AAGCCCTCAA	ATAATGCAAA	GGATGAGTGC	AGTGAATTTT	GAAACTATAT	AAGGAACAAT	2820
GAACTCATCT	GCCCTAGAGA	GAATGACCCA	GTGCACGGTG	CTGATGGAAA	GTTCTATACA	2880
AACAAGTGCT	ACATGTGCAG	AGCTGTCTTT	CTAACAGAAG	CTTTGGAAAG	GGCAAAGCTT	2940
CAAGAAAAAC	CATCCCATGT	TAGAGCTTCT	CAAGAGGAAG	ACAGCCCAGA	CTCTTTCAGT	3000
TCTCTGGATT	CTGAGATGTG	CAAAGACTAC	CGAGTATTGC	CCAGGATAGG	CTATCTTTGT	3060
CCAAAGGATT	TAAAGCCTGT	CTGTGGTGAC	GATGGCCAAA	CCTACAACAA	TCCTTGCATG	3120
CTCTGTCTATG	AAAACCTGAT	ACGCCAAACA	AATACACACA	TCCGCAGTAC	AGGGAAGTGT	3180
GAGGAGAGCA	GCACCCCAGG	AACCACCGCA	GCCAGCATGC	CCCCGTTTGA	CGAATGACAG	3240
GAAGATTGTT	GAAAGCCATG	AGGGAAAAAA	TAAACCCAG	TTTTGAATCA	CCTACCTTCA	3300
CCATCTGTAT	ATACAAAGAA	TTTTTCGGAG	CTTGTTTTAT	TTGCTATAGA	AAACAATACA	3360
GAGCTTTTGG	GAATGGAATC	ACTGATTTTC	AGTCTTTTCC	ATTTCTTTCC	TCCTAGAATC	3420
TGTGATCTGA	GGGTATAAAG	ACATTTCCAC	CAAGTTTGAG	CCCTCAAAAT	GTCCTGATTA	3480
CAATGCTGTC	TGTCCAAC	TG	CAAT	CAAT	CAAT	3532

Figur 3

Vollständige VAKTI-2 Aminosäuresequenz

MKIATVSVLL PLALCLIQDA ASKNEDQEMC HEFQAFMKNG KLFCPQDKKF FQSLDGIMFI	60
NKCATCKMIL EKEAKSQKRA RHLARAPKAT APTELNCDDF KKGERDGDFI CPDYIEAVCG	120
TDGKTYDNRC ALCAENAKTG SQIGVKSEGE CKSSNPEQDV CSAFRPFVRN GRLGCTREND	180
PVLGPDGKTH GNKCAMCAEL FLKEAENAKR EGETRIRRNA EKDFCKEY EK QVRNGRLFCT	240
RESDPVRGPD GRMHGNCAL CAEIFKRRFS EENSKTDQNL GKAEKTKVK REIVKLCSQY	300
QNQAKNGILF CTRENDPIRG PDGKMHGNTC SMCQVYFQAE NEEKKKAEAR ARNKRESGKA	360
TSYAELCNEY RKLVRNGKLA CTRENDPIQG PDGKVHGNTC SMCEVFFQAE EEEKKKKEGE	420
SRNKRQSKST ASFEELCSEY RKSRRNGRLF CTRENDPIQG PDGKMHGNTC SMCEAFFQQE	480
ERARAKAKRE AAKEICSEFR DQVRNGTLIC TREHNPVRGP DGKMHGNTCA MCASVFKLEE	540
EEKKNDKEEK GKVEAEKVKR EAVQELCSEY RHYVRNGRLP CTRENDPIEG LDGKIHGNTC	600
SMCEAFFQQE AKEKERAEP AKVKREAEKE TCDEFRRLLQ NGKLFCTREN DPVRGPDGKT	660
HGNKCAMCKA VFQKENEERK RKEEDQRNA AGHGSSGGGG GNTQDECAEY REQMKNGRLS	720
CTRESDPVRD ADGKSYNNQC TMCKAKLERE AERKNEYSRS RSGTGSESG KDTCDEFRSQ	780
MKNGKLICTR ESDPVRGPDG KTHGNKCTMC KEKLERAEE KKRKRMKTGA IQEKGAIQEK	840
GAMTKRICVV NFEACREMES LSAPEKITLF EAHMARCTSI NVLCVRASLI EKLMKEKRKM	900
KRNQVASPQI MQRMSAVNFE TI	

Figur 4

